

족부궤양을 보인 당뇨병 환자에서 발견된 원발성 항인지질 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

김철식 · 송대훈 · 박진아 · 박종숙 · 남주영 · 김 영 · 윤희정
김돌미 · 윤수지 · 안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

A Case of Primary Antiphospholipid Syndrome in a Patient with Diabetes Presenting as Foot Ulcer

Chul Sik Kim, Dae Hoon Song, Jina Park, Jong Suk Park,
Joo Young Nam, Young Kim, Hee Jung Yoon, Dol Mi Kim, Soo Jee Yoon,
Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

- Abstract -

Antiphospholipid syndrome is a disorder characterized by recurrent vascular thrombosis, pregnancy loss and thrombocytopenia, and the presence of the lupus anticoagulant or a positive anticardiolipin test. A link of antiphospholipid syndrome to diabetes mellitus has not been established. There have been no reports of large artery thrombosis associated with antiphospholipid syndrome or diabetes mellitus. We present a case of an adult with large artery thrombosis, elevated anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant associated with diabetes. The patient was managed by successful primary percutaneous transluminal angioplasty and stent implantation, with accompanying anticoagulation therapy. To our knowledge, this is the first case where the occluded large artery was treated with primary stent implantation in primary antiphospholipid syndrome with diabetes mellitus (**J Kor Diabetes Asso 27:165~171, 2003**).

Key Words: Diabetes mellitus, Antiphospholipid syndrome, Large artery thrombosis, Stent implantation

서 론

항인지질 증후군 (antiphospholipid syndrome)은 항인지질 항체 (antiphospholipid antibody)의 양성반응과

임상적으로 응고항진을 보이는 경우를 말한다¹⁾. 항인지질 증후군은 다른 자가면역질환의 임상적 증거가 없는 원발성 항인지질 증후군과 전신성홍반성루푸스 (systemic lupus erythematosus)를 비롯한 자가면역질환

환, 또는 감염증, 악성 질환 등의 다른 질환과 연관되어 나타나는 속발성 항인지질 증후군으로 나누고 있다²⁾. 이 증후군이 나타내는 여러 가지 임상 양상 중 대동맥과 같은 큰 혈관에서 혈전증을 일으키는 경우는 드물다. 저자들은 당뇨병의 기왕력을 가지고 환자에서 복부대동맥을 포함한 큰 동맥의 심한 혈전을 관찰하고 면역혈청학적 검사를 통해 항인지질 증후군 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 욱, 남자, 37세

주 소: 우측 족부에 발생한 괴저 및 빈맥

현병력: 환자는 6년 전 좌측 하지의 간헐적인 파행 및 좌측 발가락 궤양이 있어 한 대학병원에서 동맥 폐색성 질환이 의심이 된다는 얘기를 들었으나 별다른 치료를 하지 않고 가끔씩 한약을 복용해오던 분으로 내원 약 1개월부터 특별한 외상없이 우측 족부에 괴저가 시작되었으며 내원 3일 전부터 황달 및 발열이 발생하여 입원하였다.

가족력: 특이 사항 없음

과거력: 환자는 2년 전 당뇨와 고혈압을 진단받고 glimepiride 2 mg/day 및 cilnidipine 10 mg/day을 복용해 오고 있었으며 흡연력은 3갑 년이고 사회적인 음주를 해왔으며 내원 약 2주 전부터 우측 족부병변을 치료하기 위해 한약을 복용 중이었다.

이학적소견: 내원 당시 혈압 130/70 mmHg, 맥박 150회/분, 호흡 20회/분, 체온은 38.0℃였고 의식은 명료하였으며 급성병색을 보였다. 공막에 황달이 관찰되었고 결막은 약간 창백하였다. 경부림프절을 촉진되지 않았으며 호흡음과 심음은 정상이었고 복부 진찰소견 결과 장음은 정상이었으며 간비종대와 림프절종대는 관찰되지 않았다. 사지말단에 대한 신체 검사 결과 우측 족부의 제 3, 4족지부의 원위부와 제 5족지부 전 부분에 괴사 조직이 관찰되었으며 제 5중족골 발등 부위에 괴사 및 감염 소견을 동반한 2도의 피부 궤양이 있었으며 제 5중족골 바깥 및 아래의 일부에 피부결손이 관찰되었다(Fig. 1-1, 1-2).

검사실소견: 입원 당시 말초혈액검사에서 백혈구



Fig. 1-1



Fig. 1-2

Fig. 1-1, 2. Figure 1-1 shows necroses in the distal portion of 3rd, and 4th right toes and most area of 5th toe and the second degree ulceration with necrosis and inflammation in dorsum of 5th metatarsal area. Skin defect at lateral and ventral portion of 5th metatarsus is visible in figure 1-2.

26,890/ μ L (호중구 89.0%, 림프구 6.5%, 단핵구 4.2%, 호산구 0.2%, 호염구 0.1%), 혈색소 10.3 g/dL, 혈소판 103,000/ μ L, 적혈구 침강속도 4 mm/hr였으며, 말초혈액도말검사에서 백혈구 증가 및 대호중구 출현(1%)이 관찰되었다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 14.2 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, 총단백질 5.4 g/dL, 알부민 2.5 g/dL, 공복 혈당 155 mg/dL였으며 AST 25 IU/L, ALT 22 IU/L, ALP 164 IU/L, γ GT 175 IU/L, 총빌리루빈 3.0 mg/dL, 직접빌리루빈 1.9 mg/dL이었고 HbA_{1c}는 6.3%, c-peptide 4.9 ng/mL, 혈청 인슐린은 30.2 μ IU/mL이었다. PT는 14.2초, aPTT는 56.8초로 연장되어 있었다. 소변검사에서 단백질 3+, 혈당

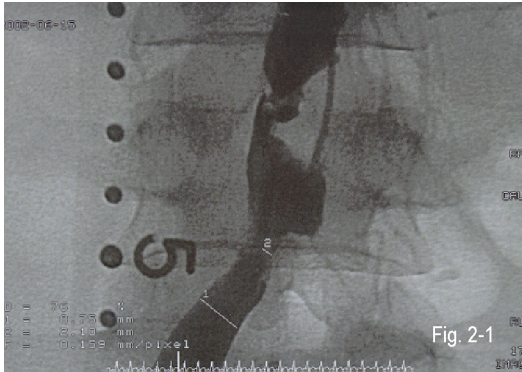


Fig. 2-1

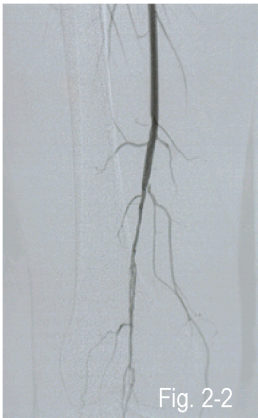


Fig. 2-2

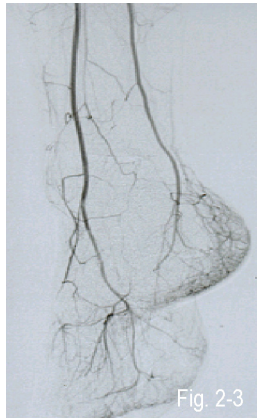


Fig. 2-3

Fig. 2-1, 2, 3. Aortogram shows total occlusion at left proximal common iliac artery and severe partial stenosis at right common iliac artery ostium and large burden of thrombus at lower abdominal aorta (Fig. 2-1). Right popliteal artery occlusion and multifocal occlusions at distal foot due to chronic thromboembolism are seen on right femoral angiogram (Fig. 2-2, 2-3).

1+, 혈색소 3+, 우로빌리노겐 2+, 빌리루빈 1+ 소견을 보였다. 입원 5일째 시행한 24시간 소변검사에서 3,764.8 mg의 단백질이 검출되었다 (2개월 후에 시행한 추적 검사에서는 정상범위를 보임). 동맥혈가스분석 검사 결과 정상소견을 보였다. 면역혈청학적 검사에서 항cardiolipin IgG 항체 및 루푸스 항응고인자는 양성이었으며 항핵항체, 항DNA, VDRL, P-ANCA, C-ANCA는 음성이었다.

방사선학적 소견: 내원 당시 시행한 단순흉부방사선촬영 소견은 정상이었으며, 복부초음파 검사 결과

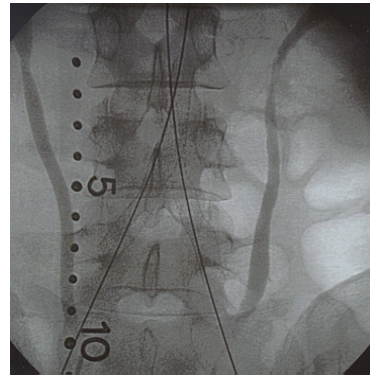


Fig. 3. The PTA balloon (Medi-tech® Ultra-thin™ Diamond™ Balloon Dilatation Catheter) was inserted along the wire and inflated from abdominal aorta to both right and left common iliac artery, then two stents (Cordis S.M.A.R.T.™ Nitinol Stent Transhepatic Biliary System 10×80 mm; Johnson & Johnson, USA) were inserted along the wire and deployed from abdominal aorta to both right and left common iliac artery.

지방간 및 경도의 비종대와 좌측 신우의 확장소견이 관찰되었다. 대동맥 및 우측 대퇴동맥 혈관조영술에서 좌측 총장골동맥 원위부의 완전 폐쇄 소견이 보였으며 우측 총장골동맥 개구부에 부분적으로 심한 협착이 관찰되었고 복부대동맥의 아래 부분에 커다란 혈전이 보였다. 또한 우측 슬와동맥의 완전 폐쇄 소견이 보였으며 원위족부에는 만성 혈전색전증으로 발생한 것으로 보이는 다발성의 폐쇄가 관찰되었다 (Fig. 2-1, 2-2, 2-3). 전신성 골주사 검사 결과 우측 족부에 골수염 소견이 관찰되었다.

치료 및 경과: 내원 시 이학적 소견 및 방사선학적 소견을 근거로 우측 족부의 괴사를 동반한 당뇨병성 족부 병변 및 골수염으로 진단하고 세균배양검사 결과에 근거한 항균요법을 시행하였으며 매일 변연절제술과 소독을 시행하였다. 이후 면역혈청학적 검사를 토대로 항인지질 증후군을 진단할 수가 있었으며 (6주 이상의 간격을 두고 시행했던 검사에서도 양성을 보임) 규칙적으로 시행한 말초혈액검사 결과 백혈구증가증은 호전되었으며, 일주일 후에 황달 및 고빌리루빈 혈증은 소실되었다. 대동맥 및 우측 대퇴동맥 혈관조



Fig. 4-1



Fig. 4-2

Fig. 4-1, 2. Removal of necrotic portion in the 3rd, 4th, and 5th right toes was performed.

영술 결과를 토대로 내원 11일째 복부대동맥 및 양측 총장관 동맥에 Medi-tech® Ultra-thin™ Diamond™ Balloon Dilatation Catheter로 경피적 풍선확장술을 시행하였으며 복부대동맥에서 양측 총장관동맥까지 각각 1개씩의 stent (Cordis S.M.A.R.T.™ Nitinol Stent Transhepatic Biliary System 10×80 mm; Johnson & Johnson, USA)를 삽입하였다(Fig. 3). stent 삽입 이후, 항혈소판제인 cilostazol 400 mg/day 을 투여하기 시작했으며, 헤파린 24,000 unit/day를 1 주일 투여하였고 이후에 warfarin 5 mg/day으로 교체 하여 투여하였다. 이후 우측 족부병변의 지속적인 호 전이 진행되었으며 내원 40일, 51일, 53일째에 각각 우측 제 3, 4, 5족지골의 괴사부분에 대해 절제술을 시



Fig. 5-1



Fig. 5-2

Fig. 5-1, 2. Sixty second days after admission, amputation on the part of 4th and 5th right toes was conducted.

행하였으며(Fig. 4-1, 4-2) 56일째부터 유전자 재조합 인간 상피세포 성장인자를 투여 시작하였고 내원 62일 째 우측 제 4, 5족지부의 일부에 대한 절단술을 시행 하였다(Fig. 5-1, 5-2). 이후로도 지속적인 유전자 재 조합 인간 상피세포 성장인자를 투여하며 치료하던 중 병변부위 호전되어 내원 84일째 퇴원하였다(Fig. 6). 현재는 경구용 혈당강하제 (Voglibose 0.4 mg/day)와 항고혈압제 (Candesartan 8 mg/day, Diltiazem 90 mg/day, Ramipril 2.5 mg/day) 및 warfarin 5 mg/day 을 투여하면서 외래를 통해 추적관찰 중이다.

고 찰

항인지질 증후군은 동맥이나 정맥혈전, 반복되는 자연유산, 혈소판감소증, 신경학적 증상을 가지면서 혈 정학적으로 항인지질 항체가 양성반응을 나타내는 증



Fig. 6. While being treated with recombinant human epidermal growth factor, improvement of lesion is seen.

후군으로서, 1983년 Hughes 등에 의해서 처음으로 보고되었다³⁾.

항인지질 항체는 인지질에 대한 항체로 항 cardiolipin 항체와 루프스 항응고인자가 있으며 각각 정상인의 1~5%에서 존재하며⁴⁾ 나이와 함께 증가하고 특히 동반된 만성질환이 있는 경우 더욱 그러하다⁴⁾. 전신성 홍반성루프스가 있는 경우 양성률은 더 높으며 루프스 항응고인자⁵⁾의 경우 15~34%, 항 cardiolipin 항체⁶⁾의 경우 12~30%에서 양성으로 나타난다. 항인지질 항체는 전신성홍반성루프스 외의 다른 자가면역질환에서도 발견되며 감염질환, 악성종양, 림프세포증식성질환, 용혈성빈혈 같은 혈액질환에서도 발견되며, 양성상태나 건강한 사람에게서도 항인지질 항체가 검출될 수 있으며, 일부 약제나 경구피임제를 복용하고 있는 경우에도 발견된다고 하고, 일부에서는 가족성이 있다고 보고한다⁷⁾. 원발성 항인지질 증후군은 여자 대 남자의 비가 2:1이며, 속발성 항인지질 증후군에서는 9:1로 여자에서 빈도가 높으며 평균 발생나이는 35~45세이다.

항인지질 항체가 양성인 사람 중에서 어느 정도에서 항인지질 증후군이 발생하는지에 대해서는 명확한 결론은 없지만, 전신성홍반성루프스와 항인지질 항체가 동시에 있는 사람들의 경우에는 50~70%에서 항인지질 증후군이 발생할 수 있다⁴⁾. 항인지질 항체의 존재는 혈전발생의 위험을 증가시키며 모든 보고에서 일치하지는 않지만 루프스 항응고인자가 존재하거나

항cardiolipin 항체가 증가되어 있는 경우 음성인 경우에서 보다 약 5배까지 높은 혈전발생의 위험을 지니고 있다⁸⁾.

항인지질 항체가 혈전을 유발하는 기전에는 몇 가지 가설이 있다. 첫째는 내막세포의 활성화이다. 항인지질 항체의 결합은 내막세포의 활성화를 유도하며 이는 접착분자(adhesion molecule)의 표현 및 cytokines 분비, prostacyclins의 대사를 상향조절하여 혈전을 촉진한다⁹⁾. 두 번째 가설은 산화제와 연관된 혈관내피세포의 손상으로, 산화된 저밀도지단백(LDL)은 대식세포에 의해 포식된후 대식세포를 활성화시키고 이어서 혈관내피세포를 손상시키게 된다¹⁰⁾. 이 과정에서 산화된 저밀도지단백에 대한 자가항체는 항인지질 항체와 관계가 있으며 항cardiolipin 항체는 산화된 저밀도지단백과 교차반응을 한다¹¹⁾. 세 번째 가설은 항인지질 항체가 응고조절을 담당하는 인지질 결합 단백질의 기능을 저해 또는 조정한다는 것이다. 즉 항인지질 항체는 prothrombin, protein C, annexin V, tissue factor 등의 조절기능을 저해하여 혈전을 조장하게 된다¹²⁾.

항인지질 증후군의 임상상으로는 중추신경계 증상으로 알려진 일과성 허혈 발작, 뇌경색증, 뇌정맥혈전증, 무도병, 편두통, 횡단성 척수염, Guillain-Barre 증후군, 간질 등이 있으며, 신정맥 및 동맥혈전증, 폐색선 미세혈관질환, Budd-Chiari 증후군, 간 경색, 부신 경색, 그밖에 장간맥 정맥, 망막 정맥, 장대퇴골 정맥, 액와정맥 및 하대정맥의 폐색, 심근경색증, 심장판막 질환, 폐고혈압증, 망상 괴반, 혈관염, 용혈성 빈혈, 혈소판 감소증, 무혈성 괴사, 파구성 폐색 증후군 등이 보고되어 있다¹³⁾.

동맥혈전증은 비교적 정맥혈전증에 비해 경하고 대부분의 경우에 뇌혈관을 침범하여 뇌경색증, 일과성 허혈발작 등을 일으키며, 뇌경색의 경우 다발성으로 발생하며 다발성 치매(multi-infarct dementia)를 보일 수 있다¹⁴⁾. 이밖에 관상동맥, 망막동맥, 장간막동맥, 말초동맥 등에 병변을 일으키기도 한다¹⁵⁾. 한편 큰 혈관 동맥혈전증에 대해서는 Ferrante 등¹⁶⁾이 SLE 환자에서 발생한 대동맥궁 증후군(aortic arch syndrome)과 유사한 소견을 보이는 쇄골하 동맥혈전증에 대해 보고한 바 있으며, 국내에서는 김 등¹⁷⁾이 복부 통증을 호소

한 59세의 여자환자에서 흉부 하행 대동맥 혈전을 보고한 바가 있다.

항인지질 증후군에 대한 치료는 혈전증의 예방과, 혈전이 생긴 경우 더 이상의 혈전형성을 방지하는데 있다. Ginsburg 등¹⁸⁾은 항인지질 항체를 지닌 사람에게서 예방적으로 아스피린을 하루 325 mg씩 투여한 결과, 남자에게서 심부 정맥 혈전증이나 폐색전증을 예방하지 못했으나 이전에 유산의 경험이 있는 항인지질 증후군 환자에게서는 혈전증을 예방하였음을 보고하였다. Petri 등¹⁹⁾은 전신성홍반성루프스를 가진 이차성 항인지질 증후군 환자에게서 hydroxychloroquine가 혈전증 예방에 효과가 있음을 보고하였다. 혈전이 생긴 이후의 치료에 대해서는 Rosove 등²⁰⁾은 항인지질 증후군 환자에게서 warfarin을 투여하여 INR (international normalized ratio)을 2.0 이상으로 유지한 집단에서 혈전증 재발률을 감소시켰으며 aspirin 단독치료의 경우는 재발 방지에는 효과가 없음을 보고하였다.

본 증례에서 큰 동맥의 혈전증을 유발할 수 있는 다른 원인으로 당뇨병을 고려할 수 있었으며 비교적 젊은 연령에 동맥의 혈전증이 발생한 점과, 당뇨병의 이환기간이 2년 정도로 짧았던 점, 그리고 입원 당시 HbA_{1c} 수치가 6.3% 이었던 점으로 보아 당뇨병 외의 다른 원인에 의한 혈전증의 가능성을 염두에 두어 항인지질 자가항체 검사를 시행하였고 그 결과 항인지질 증후군의 진단을 얻을 수 있었다. 항인지질 자가항체 검사를 시행했을 당시 환자는 발열, 빈맥 및 백혈구증 다증 등의 패혈증의 소견이 보였으나 환자의 임상 상태가 호전이 되고, 6주 이상의 간격을 두고 시행한 항인지질 자가항체 검사 결과에서도 양성결과를 보여 원발성 항인지질 증후군을 확진하게 되었다.

이제까지 보고된 원발성 항인지질 증후군의 임상상에서 당뇨병과 동반된 경우는 별로 없으며 복부 대동맥과 같은 큰 동맥에 발생하는 혈전증은 매우 드물며, 따라서 이에 대한 치료로도 스텐트를 삽입했던 경우는 본 저자들의 확인 결과 아직까지 보고가 되지 않은 바이다.

전술한 바와 같이 항인지질 증후군의 임상상은 매우 다양하게 나타날 수 있으며 따라서 진단에는 강한

의심이 중요하다고 하겠다. 특히 심혈관계 질환의 유병률이 비교적 적은 연령에서 혈전증이 발생한 경우 항인지질 항체 검사를 시행하는 것이 진단에 도움이 될 수 있겠으며 당뇨병 및 고혈압 등 심혈관계질환이 동반되어 있는 경우에도 항인지질 증후군에 대한 의심은 필요하겠다. 또한 앞으로 당뇨병과 항인지질 증후군과의 연관성 및 이 질환의 치료 및 예후 등에 대한 전향적인 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

저자들은 당뇨병의 기왕력을 가지고 있으며 족부의 괴사로 내원한 37세의 남자 환자에서 혈관조영술 결과 복부대동맥을 포함한 큰 동맥의 심한 혈전증을 발견하고, 스텐트 삽입 및 항응고치료 등을 시행한 후 경과가 호전된 항인지질 증후군 1예를 경험하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Hughes GRV, Harris EN, Gharavi AE: *The anticardiolipin syndrome*. *J Rheumatol* 13:486-489, 1986
2. Piette J-C, Wechsler B, Frances C, Papo T, Godeau P: *Exclusion criteria for primary antiphospholipid syndrome*. *J Rheumatol* 20:1802-1804, 1993
3. George Hamilton, Andrew Platt: *Deep venous thrombosis*. In : Jonathan D, Beard and Peter A. Gains. *Vascular and endovascular surgery*. 1st ed. London: Saunder; pp 351-396, 1998
4. Petri M: *Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome*. *J Autoimmun* 15:145-151, 2000
5. Love PE, Santoro SA: *Antiphospholipid antibodies: anticardiolipin and the lupus anticoagulant in systemic lupus erythematosus (SLE) and in non-SLE disorders: prevalence and clinical significance*. *Ann Intern Med* 112:682-698, 1990

6. Merkel PA, Chang YC, Pierangeli SS, Convery K, Harris EN, Polissone RP: *The prevalence and clinical associations of anticardiolipin antibodies in a large inception cohort of patients with connective tissue diseases. Am J Med 101:576-83, 1996*
7. Edelman PL: *The antiphospholipid syndrome. Curr Opin Obstet Gynecol 7:427, 1995*
8. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV: *The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. N Engl J Med 332:993-997, 1995*
9. Meroni PL, Raschi E, Camera M, Testoni C, Nicoletti F, Tincani A, Khamashta MA, Balestrieri G, Tremoli E, Hess DC: *Endothelial activation by aPL: a potential pathogenetic mechanism for the clinical manifestations of the syndrome. J Autoimmun 15:237-240, 2000*
10. Ames PRJ: *Antiphospholipid antibodies, thrombosis and atherosclerosis in systemic lupus erythematosus: a unifying 'membrane stress syndrome' hypothesis. Lupus 3:371-377, 1994*
11. Vaarala O, Alfthan G, Jauhiainen M, Leirisalo-Repo M, Aho K, Palosuo T: *Crossreaction between antibodies to oxidised low-density lipoprotein and to cardiolipin in systemic lupus erythematosus. Lancet 341:923-925, 1993*
12. Oosting JD, Derksen RHW, Bobbink IWG, Hackeng TM, Bouma BN, de Groot PG: *Antiphospholipid antibodies directed against a combination of phospholipids with prothrombin, protein C or protein S: an explanation for their pathogenic mechanism. Blood 81:2618-2625, 1993*
13. Kattwinkel N, Villanueva AG, Libby SB: *Myocardial infarct caused by cardiac microvasculopathy in a patient with primary antiphospholipid syndrome. Ann Int Med 116:974-976, 1992*
14. Westerman EM, Miles JM, Backonja M, Sundstrom WR: *Neuropathologic findings in multi-infarct dementia associated with anticardiolipin antibody. Evidence for endothelial injury as the primary event. Arthritis Rheum 35:1038-1041, 1992*
15. Asherson RA, Khamashta MA, Ordi-Ros J, Derksen RH, Machin SJ, Barquinero J, Outt HH, Harris EN, Vilardell-Torres M, Hughes GR: *The "primary" antiphospholipid syndrome: major clinical and serological features. Medicine (Baltimore). 68:366-374, 1989*
16. Ferrante FM, Myerson GE, Goldman JA: *Subclavian artery thrombosis mimicking the aortic arch syndrome in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25:1501-1504, 1982*
17. 김찬, 유빈, 이혜순, 김영학, 최승원, 정영화, 이영상, 지현숙, 이명종, 문희범 : 원발성 항인지질 증후군의 임상상. 대한내과학회지 51:200, 1996
18. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: *Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. Ann Intern Med 117:997-1002, 1992*
19. Petri M: *Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. Lupus 5(Suppl. 1):S16-S22, 1996*
20. Rosove MH, Brewer PMC: *Antiphospholipid thrombosis: clinical course after the first thrombotic event in 70 patients. Ann Intern Med 117:303-308, 1992*